

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: Takeo TANAAMI, et al.

Serial Number: Not Yet Assigned

Filed: November 20, 2003

Customer No.: 38834

For: BIOCHIP CARTRIDGE

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

November 20, 2003

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application is hereby requested for the above-identified application, and the priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed:

Japanese Appln. No. 2003-002813, filed on January 9, 2003;

Japanese Appln. No. 2003-010487, filed on January 20, 2003;

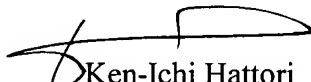
Japanese Appln. No. 2003-010486, filed on January 20, 2003.

In support of this claim, the requisite certified copies of said original foreign application are filed herewith.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the applicants have complied with the requirements of 35 U.S.C. 119 and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of said certified copies.

In the event that any fees are due in connection with this paper, please charge our Deposit Account No. 50-2866.

Respectfully submitted,
WESTERMAN, HATTORI, DANIELS & ADRIAN, LLP


Ken-Ichi Hattori
Reg. No. 32,861

Atty. Docket No.: 032106
1250 Connecticut Ave, N.W., Suite 700
Washington, D.C. 20036
Tel: (202) 822-1100
Fax: (202) 822-1111
KH/amr

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 月 2 0 日
Date of Application:

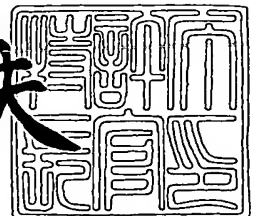
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 1 0 4 8 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 0 1 0 4 8 6]

出 願 人 横 河 電 機 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 3 年 8 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 5 7 9 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 02A0241

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 33/566

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号 横河電機株式会社
社内

 【氏名】 田名網 健雄

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号 横河電機株式会社
社内

 【氏名】 福島 和久

【特許出願人】

 【識別番号】 000006507

 【氏名又は名称】 横河電機株式会社

 【代表者】 内田 勲

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005326

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分離可能型バイオチップ。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体試料から抽出した生体高分子を検出するためのバイオチップを、前記生体高分子を生体試料から抽出し保存しておくための第一の容器と、この第一の容器とは着脱自在な結合部を有し第一の容器から生体高分子が注入される第二の容器に分割し、前記第一の容器への生体試料注入と、前記第一の容器から第二の容器への生体高分子注入とを異なるタイミングで行えるように構成したことを特徴とする分離可能型バイオチップ。

【請求項 2】

前記生体高分子は、DNA、またはmRNAやcDNAなどのRNA、または蛋白であることを特徴とする請求項 1 記載の分離可能型バイオチップ。

【請求項 3】

前記第二の容器は、前記生体高分子と相補配列の第二の生体高分子を固定した基板を備え、前記第一の容器から注入された生体高分子とハイブリダイゼーションが行われるように構成されたことを特徴とする請求項 1 または 2 記載の分離可能型バイオチップ。

【請求項 4】

少なくとも前記第一の容器は可撓性に富む材料で形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の分離可能型バイオチップ。

【請求項 5】

前記第二の容器は透明な材料により形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の分離可能型バイオチップ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血液や、ホモジナイズした患部などの生体試料から複数の生体高分子、すなわちDNAやRNA（mRNAやcDNAなど）あるいは蛋白などの生体高分子

を抽出し、その各々の量を計測するためのバイオチップに関し、特に安全性が高く検査コストの低減が可能なバイオチップに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

バイオチップによるDNAなどの生体高分子の検査方法は従来より良く知られている。図7に、ハイブリダイズされたDNAチップをバイオチップ読取装置により走査して未知のDNAの配列を読取る従来装置の一例を示す（例えば、特許文献1参照）。

【0003】

この装置では、バイオチップ読取装置20により、バイオチップ10内のハイブリダイズされたDNAチップに励起光を照射すると共に、蛍光標識から発生する蛍光を読取って、未知のDNAの配列などを検出する。なお、容器11は前記励起光や蛍光に対して透明な材質で形成されている。

【0004】

この場合のバイオチップ10は、図8に示すように容器11内に、多数の既知のDNAチップのサイトCLをアレイ状に配置した基板12を格納したものである。このバイオチップ10は読取操作前に、図9に示すように導入口13より予め蛍光標識を付着した未知のDNA断片を含む溶液15をスポイトなどの溶液導入手段14を用いて注入し、既知のDNAチップとハイブリダイズさせておく。

【0005】

しかしながら、検査対象の試料である血液などはHIVなどのウイルスに汚染されていることがあり、安全性のために注射器などの医療器具は使い捨て式の器具を用いるようになっている。これに対して図9に示すような溶液の導入方式では溶液導入手段14から容器11への溶液の移し替え作業が行われるため、誤操作により溶液に接触してHIVなどに感染するという危険性がある。

また、使い捨てにより廃棄する医療器具も注射器や、前処理に用いた器具、溶液導入手段、DNAチップなどと多くなり、検査コストが高くなるという問題がある。

【0006】

図10に示す採血管31はこの点を解決するものである。従来のスピッツ管に代えてこの採血管31を注射器内に挿入すれば、採血ができるようになっている。この採血管31は、励起光や蛍光が透過可能な透明な固形材料で円筒状に形成されている。この採血管31の開口部はその中央部に針が刺されるゴム栓32で封止され、採血管31全体は負圧になっている。

【0007】

針を介して採取された血液は、一旦採取部33に保持された後、前処理部34に導かれて前処理が施される。前処理は、例えば血液からリンパ球を分離し、分離されたリンパ球からDNAを抽出し、抽出したDNAに蛍光標識を付加するなどの一連の処理である。

【0008】

採血管31の一番奥には、図7に示すのと同様な、既知のDNAがアレイ状に配置された基板35が収納されており、前処理部34から浸透して来るDNAと前記既知のDNAとのハイブリダイズが行われる。

【0009】

しかしながら、このようなバイオチップは血液採取から前処理、ハイブリダイズなどが一貫して自動的に行われる利点はあるものの、固い採血管が必要で高価であることや、負圧にするための空気吸引ポンプなどが必要で全体として高価になるという問題がある。

【0010】

この点を解決したバイオチップとして、図11に示すようなバイオチップがある（特許文献2参照）。

このバイオチップ40は可撓性に富み励起光や蛍光に対して透明な材料により偏平な密封状のバッグ型に形成されたものである。

【0011】

この採血バッグ41は、図11（b）の平面図に示すように、外形が四角状であって、その周辺部は密封状に接合され、中央部は魚形状の袋になっている。魚の口に相当するバッグの開口部は栓42で密封されている。この栓42はゴム状の材質で形成されており、採血時には注射針がここに刺し通される。採血後注射

針を抜くとその針孔は直ちに塞がり、採取した血液が外部へ漏れることはない。

【 0 0 1 2 】

採血バッグ 4 1 はこの栓 4 2 から奥に向かって順に、採取部 4 3、前処理部 4 4、結合部 4 5、廃液収容部 4 7 が形成されている。

採取部 4 3 には採血した血液が保存される。採取部 4 3 の膜の表面と裏面にはそれぞれフック 4 3 1 が形成されており、採血時にはこのフック 4 3 1 に掛合した掛合部材を外側に引っ張って採取部 4 3 を膨らませるようにする。

【 0 0 1 3 】

前処理部 4 4 では、採取した血液から対象の未知の試料を抽出する処理を行なう。結合部 4 5 は、既知の試料（ここでは DNA とする）を複数個アレイ状に配置した基板 4 6 を備え、前処理部 4 4 で抽出した試料をこの既知の試料に相補的に結合させることができるようになっている。

廃液収容部 4 7 は、前処理部 4 4 および結合部 4 5 から押し出された不要な溶液を溜めるために設けられた袋部分であり、その袋は初期状態では圧縮されている。

【 0 0 1 4 】

前処理部 4 4 の両脇には背びれと腹びれに相当するような袋部 4 8 と 5 0 が魚の背びれと腹びれとはそれぞれ逆向きの関係で形成されている。この袋部 4 8、5 0 には、血液から未知の試料（DNA、RNA あるいは蛋白等）を抽出するために必要な溶液がそれぞれ封入されている。

袋部 4 8、5 0 と前処理部 4 4 との接続部分（細い通路）には隔壁用の弁 4 9、5 1 が形成されていて、袋部の溶液の圧力が高くなると破れるように形成されている。

【 0 0 1 5 】

このような採血バッグ 4 1 の採取部 4 3 に採血した血液を保存した後、図 1 2 に示すように採血バッグ 4 1 を回転するローラ 6 1、6 2 に挟んで採取部 4 3 から前処理部 4 4 へと押しつぶして行く。

ローラ 6 1、6 2 は、その軸方向の長さが採血バッグ 4 1 の幅よりも長くなっていて、採血バッグ 4 1 の全幅を一様に圧接する。

【0016】

ローラ 61, 62 の回転により採取血液は前処理部 44 へ押しやられる。ローラ 61, 62 の位置が進み、袋部 48 を押しつぶし始めると、袋部 48 内の圧力が上昇して弁 49 が破れる。弁 49 が破れると、袋部 48 内の溶液が前処理部 44 に流れ込んでその溶液による所定の処理が行なわれる。

続いて、袋部 50 もローラ 61, 62 により押しつぶされると、同様に弁 51 が破れて袋部 50 内の溶液が前処理部 44 内に流れ込んで所定の処理が行なわれる。

【0017】

したがって、袋部の取付け位置をずらせておくことにより容易に時間差処理を行なわせることができる。すなわち、血液からリンパ球を分離し、分離したリンパ球から DNA を抽出する処理と、抽出した DNA に蛍光標識を付加する処理等を時間的にずらせて行なわせることができる。

【0018】

前処理部 44 での処理が終了すれば、続いてローラ 61, 62 を回転させる。これにより、処理された血液が結合部 45 へ送られ、基板 46 に配置された既知の DNA チップとのハイブリダイズが行われる。

前処理部 44 から押し出された余分な血液や溶液は廃液収容部 47 に溜まる。

ハイブリダイズの行われた DNA チップは従来と同様にバイオチップ読み出し装置（図示せず）により読み出される。

【0019】

このように、血液採取から、前処理、ハイブリダイズまでの処理が一貫して密閉の採血バッグ内で行われ、誤操作により溶液に接触するような事故も未然に防ぐことができる。また、このような採血バックは柔軟な可撓性の安価な材料で容易に作製されるので、安価なバイオチップを容易に実現することもできる。

【0020】**【特許文献 1】**

特開 2001-235468 号公報（第 2 頁－第 5 頁、図 1、図 4－図 6）

【特許文献 2】

特開 2002-365299 号公報（第 3 頁—第 4 頁、図 1、図 3）

【0021】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このような従来のバイオチップでは次のような課題がある。すなわち、ハイブリダイゼーションを行わないで mRNA や DNA の状態のままで保存することができず、また、既に保存してある mRNA や DNA をハイブリダイゼーションのみ行わせることはできないという問題もある。

【0022】

本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、誤操作により溶液に接触する危険性を未然に防止できると共に着脱自在な分離可能型バイオチップを提供することにある。

【0023】

【課題を解決するための手段】

このような目的を達成するために、請求項 1 の発明では、

生体試料から抽出した生体高分子を検出するためのバイオチップを、前記生体高分子を生体試料から抽出し保存しておくための第一の容器と、この第一の容器とは着脱自在な結合部を有し第一の容器から生体高分子が注入される第二の容器に分割し、前記第一の容器への生体試料注入と、前記第一の容器から第二の容器への生体高分子注入とを異なるタイミングで行えるように構成したことを特徴とする。

これにより、第一の容器には、mRNA や DNA の状態で生体高分子を保存でき、また任意のタイミングで第一の容器から生体高分子を第二の容器に注入することができ、従来の課題を容易に解決することができる。

【0024】

この場合の生体高分子は、請求項 2 のように、DNA、または mRNA や cDNA などの RNA、または蛋白である。

また、第二の容器は、請求項 3 のように、生体試料から抽出した生体高分子と相補配列の第二の生体高分子を固定した基板を備え、前記第一の容器から注入された生体高分子とハイブリダイゼーションが行われるように構成されている。

【0025】

また、請求項4のように、少なくとも第一の容器は可撓性に富む材料で形成する。これにより、容器を押し潰して結合部より溶液を送り出すことができるようにする。

また、請求項5のように、第二の容器は透明な材料により形成する。これにより、ハイブリダイゼーションした生体高分子を蛍光測定することができる。

【0026】**【発明の実施の形態】**

以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。図1は本発明に係る分離可能型バイオチップの一実施例を示す構成図である。図1において、バイオチップ100は着脱自在な第一の容器110と第二の容器120に分割されている。容器は両方共可撓性に富む材料により形成され、外形が四角状で、その周辺部は密封状に接合された袋になっている。容器110と120は図2に示すように分離して保管しておくことができる。

【0027】

容器110は、端部にゴム状の栓111を持つと共に、他端に凸型結合部112を持つ。ゴム状の栓111は容器に密封状に取付けられている。この栓111に注射針を刺して、DNAやRNA（mRNAやcDNAなど）、蛋白などの生体高分子を含む血液や、ホモジナイズされた生体試料を容器110内に注入することができる。この容器110内で例えば血液からのmRNA抽出などの前処理を行うことにより、生体試料からの生体高分子の抽出を行うことができる。

なお、注射針を引き抜くと栓111の針孔は直ちに塞がり、試料が容器外へ漏れることはない。

【0028】

図3は凸型結合部112の一実施例を示す構成図である。注射針114が埋め込まれた栓113が凸型結合部112に密封状に取付けられ、その注射針114には取外し可能なゴム状のキャップ115が被せてある。容器120に結合するときは同図（b）に示すようにキャップ115を取外して行う。

【0029】

容器 120 は、端部に容器 110 と結合する凹型結合部 121 を有し、内部には容器 110 により抽出された生体高分子（例えば mRNA）と相補配列を持つ第二の生体高分子を固定した基板 122 を備える。なお、容器 120 を透明な材料により形成すれば、蛍光読取装置（図示せず）を用いてハイブリダイゼーション後の生体高分子を直接読取ることができる。

【0030】

図 4 は凹型結合部 121 の一実施例を示す構成図である。凹型結合部 121 の底には容器 110 の注射針が刺し込まれるゴム状の栓 122 が密封状に取付けられている。栓 122 から注射針を抜くと、栓の針孔は塞がれる。

【0031】

このように形成されたバイオチップの使用方法を説明する。容器 110 の試料注入口の栓 111 に注射針を刺し生体高分子を含む溶液を注入する。このとき、容器 110 の凸型結合部 112 には図 3（a）に示すようにキャップ 115 を被せおく。これにより、容器 110 は、図 2（a）に示すように容器 120 と分離した状態で溶液を一時保存することができる。

【0032】

本発明では、容器を 2 分割としたため、容器 110 への生体試料の注入と、容器 110 から容器 120 への生体高分子の注入を容易に異なるタイミングで別々に行うことができる。なお、前記のように生体高分子の抽出まで処理を行えば HIV などのウイルスも除去されるため、容器から出る溶液は危険ではない。

【0033】

容器 110 から生体高分子の溶液を容器 120 に注入するときは、容器 110 のキャップ 115 を外し、凸型結合部 112 を容器 120 の凹型結合部 121 に差込む。しかる後、容器 110 を押し潰して注射針を通して容器 110 に保存してあった溶液を容器 120 へ送り込む。

注入後、容器 110 が不要であれば、容器 120 から取外す。

【0034】

容器 120 では、蛍光分子の付加など必要な処理が行われた後で、容器 120 の基板 123 に固定された生体高分子と溶液中の生体高分子のハイブリダイゼー

ションが行われる。ハイブリダイズした生体高分子の検出は従来例で説明したと同様の方式により検出される。

【0035】

なお、本発明は、上記実施例に限定されることなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。

例えば、容器110への溶液注入および容器110から容器120への溶液注入は、注射針を用いる方式以外でも構わない。

【0036】

また、容器110と120の結合形態は、図5に示すように、端部を互いに半分ずつ切り欠いた形にして結合し、矢印のように溶液を送る形態としてもよい。また図6に示すように、凸型結合部、凹型結合部を容器の横側面に形成して結合し、矢印のように溶液を送る形態としてもよい。

【0037】

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

- (1) ハイブリダイゼーション前のmRNAやDNAの状態でも容器110に保存しておくことができる。
- (2) すでに保存してあるmRNAやDNAをハイブリダイゼーションのみ行わせることも容易である。
- (3) 容器内にはmRNAなどの状態で保存されているため、血中のウイルス対策にもなっており、安全である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係る分離可能型バイオチップの一実施例を示す構成図である。

【図2】

バイオチップの分離状態を示す図である。

【図3】

容器の凸型結合部の構成を示す図である。

【図4】

容器の凹型結合部の構成を示す図である。

【図 5】

容器の結合形態を示す図である。

【図 6】

容器の他の結合形態を示す図である。

【図 7】

従来の従来のバイオチップの一例を示す構成図である。

【図 8】

図 7 のバイオチップの平面図である。

【図 9】

従来のバイオチップへの溶液注入法を示す説明図である。

【図 1 0】

従来の他のバイオチップの一例を示す構成図である。

【図 1 1】

従来のさらに他のバイオチップの一例を示す構成図である。

【図 1 2】

図 1 1 に示すバイオチップの操作方法を示す説明図である。

【符号の説明】

1 0 0 バイオチップ

1 1 0, 1 2 0 容器

1 1 1 栓

1 1 2 凸型結合部

1 1 3 栓

1 1 4 注射針

1 1 5 キャップ

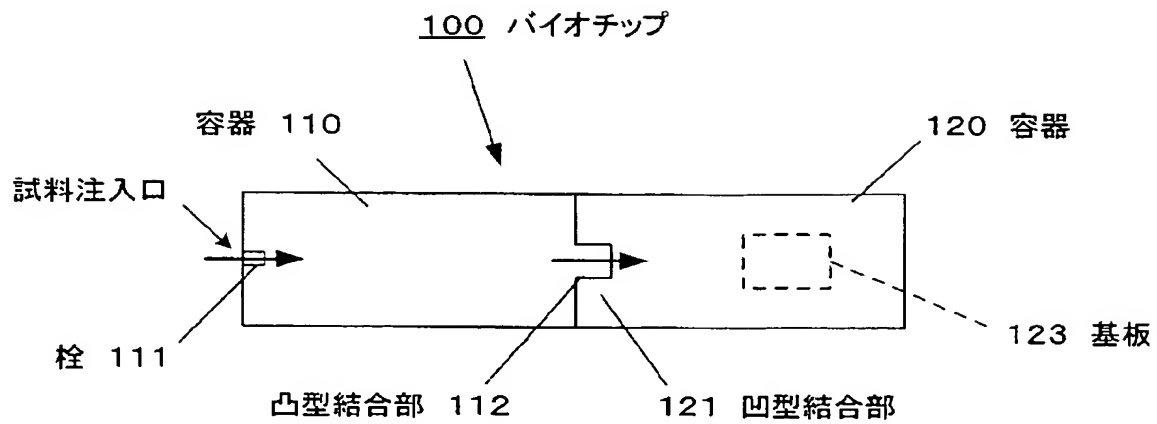
1 2 1 凹型結合部

1 2 2 栓

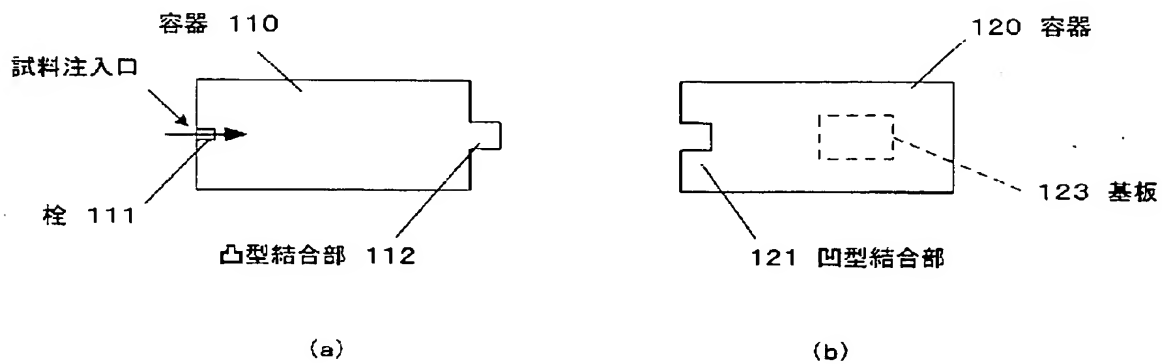
1 2 3 基板

【書類名】 図面

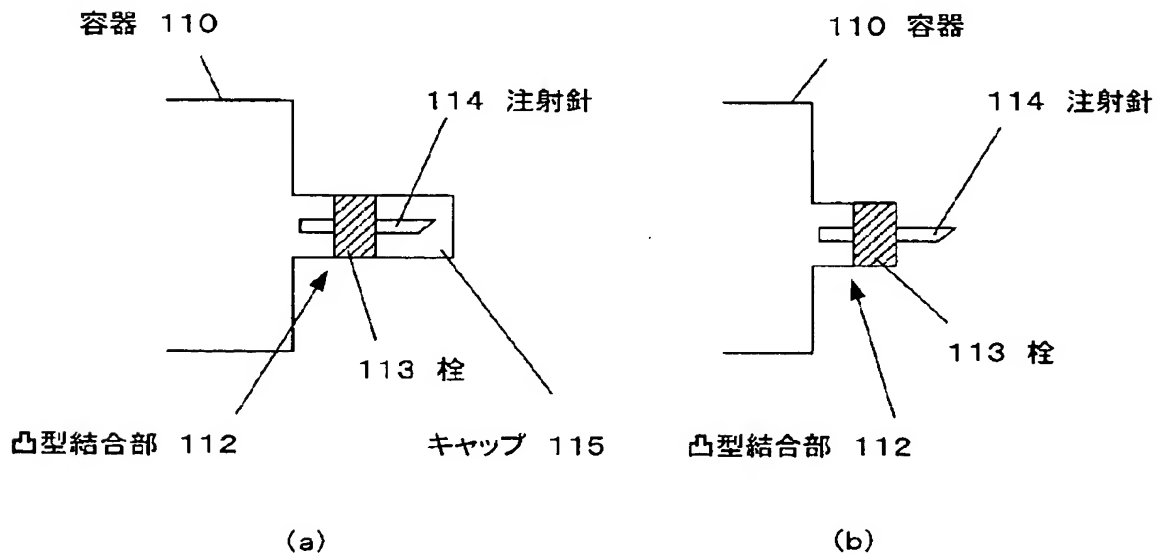
【図 1】



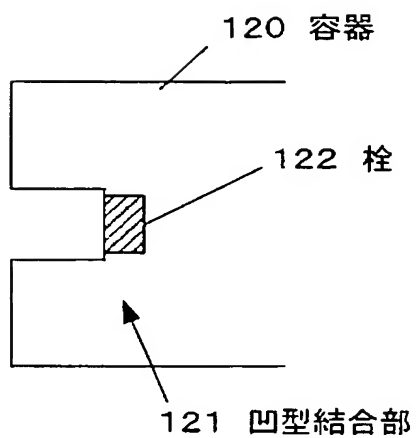
【図 2】



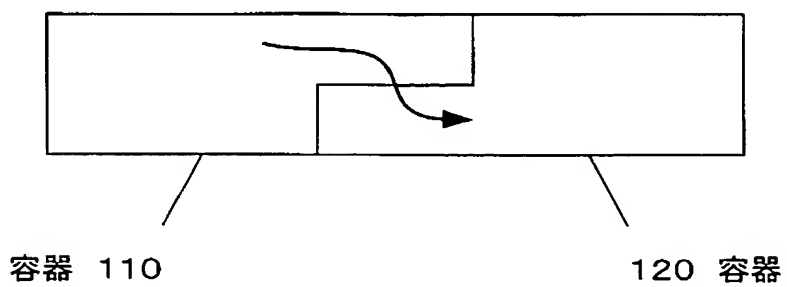
【図 3】



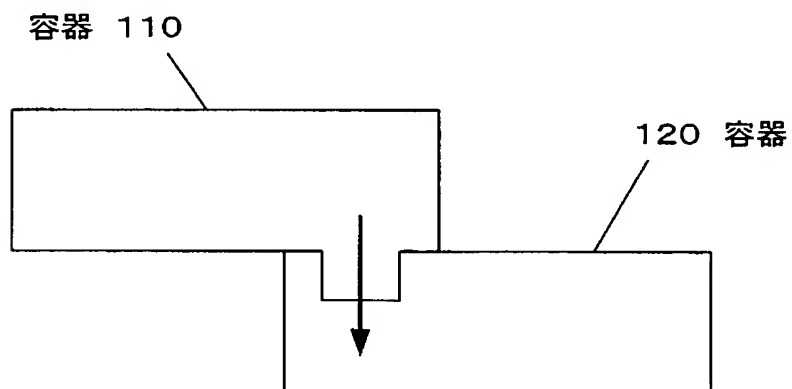
【図 4】



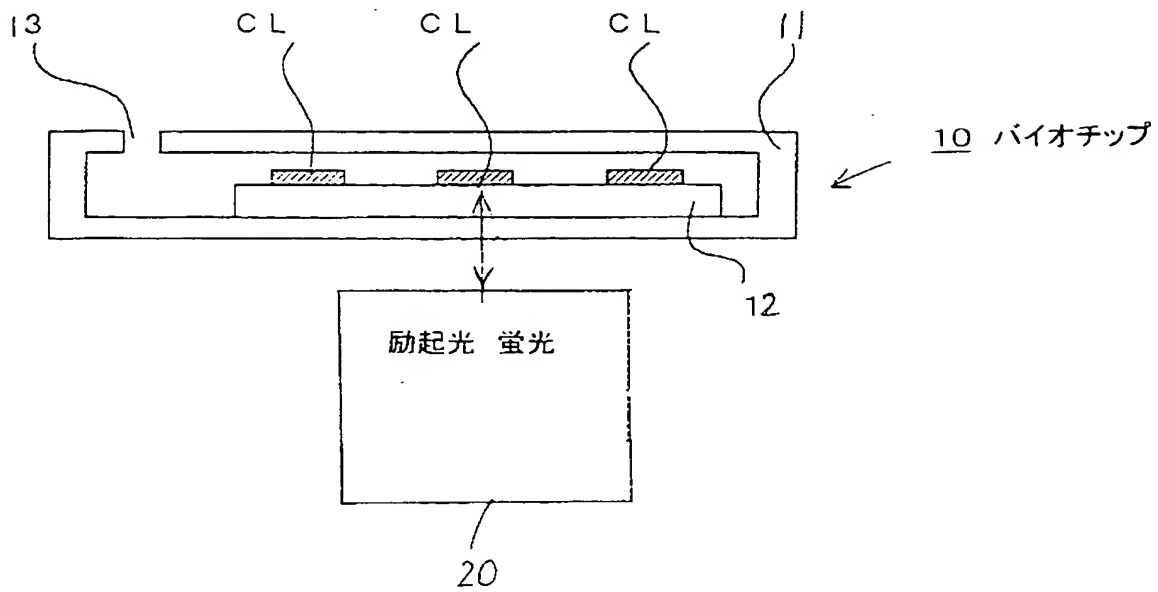
【図 5】



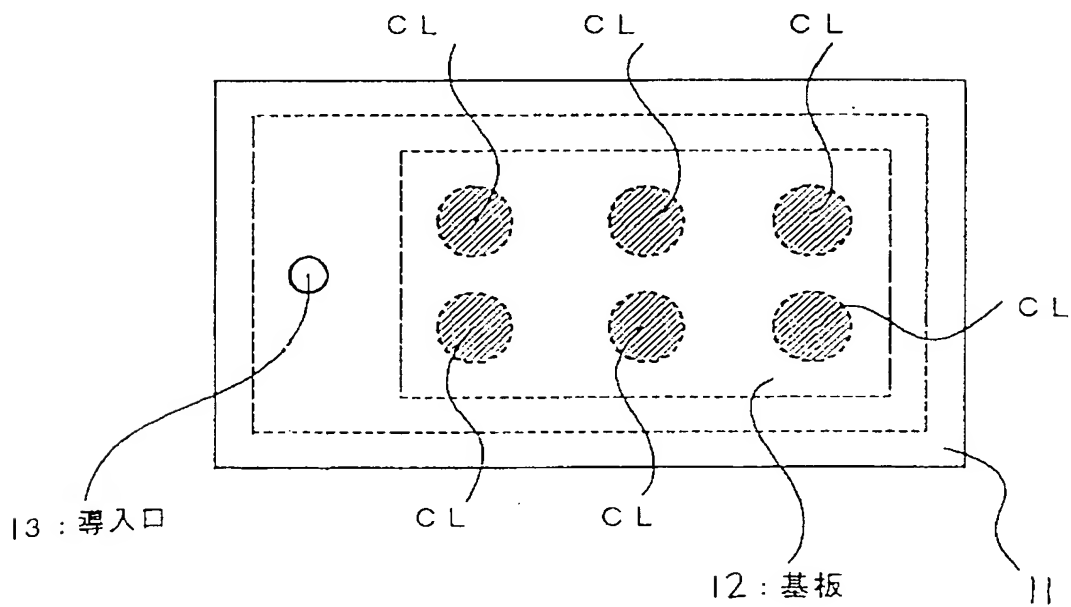
【図 6】



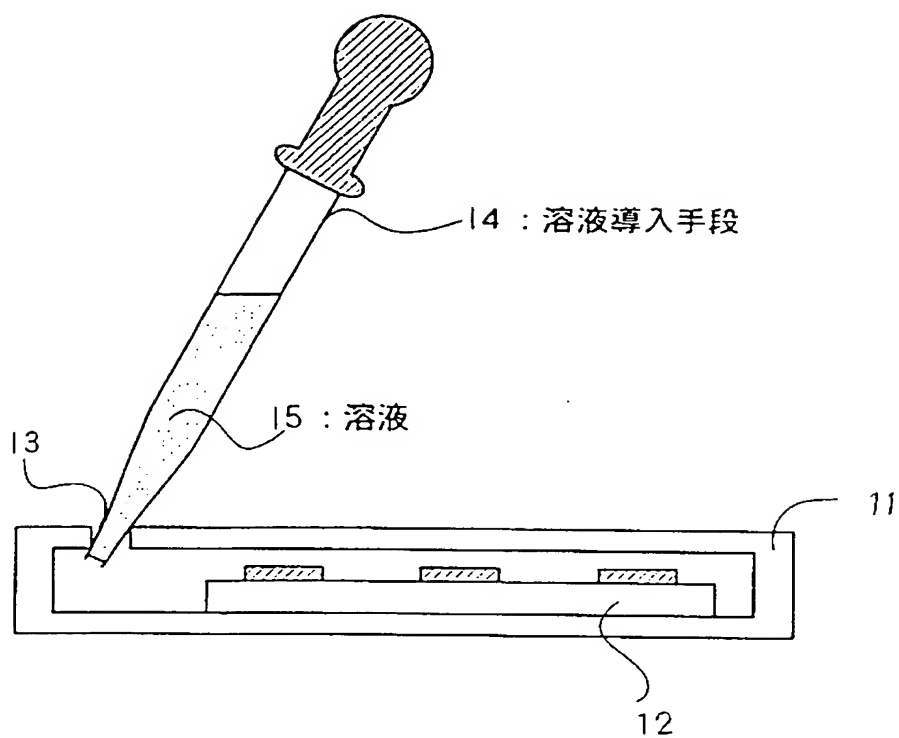
【図 7】



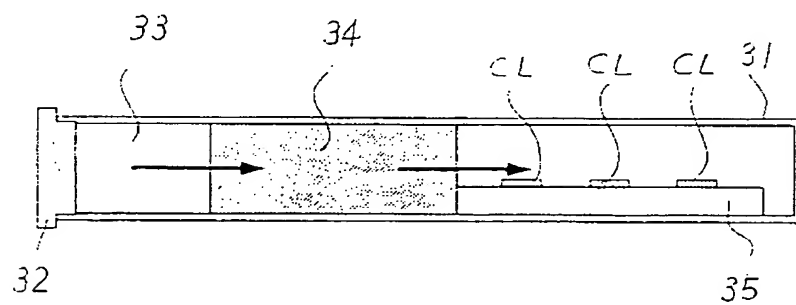
【図 8】



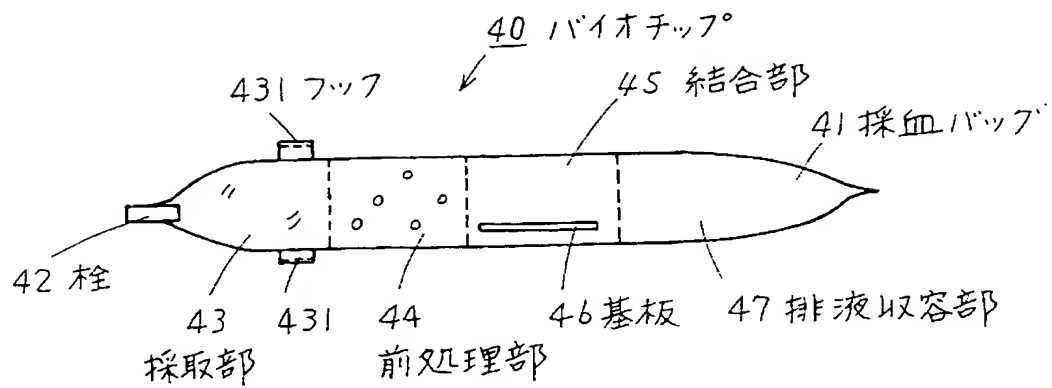
【図 9】



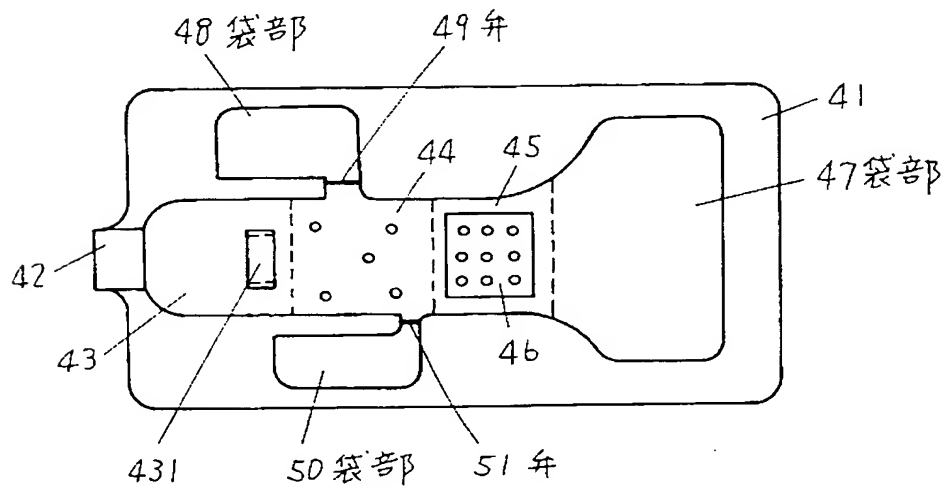
【図 10】



【図 11】

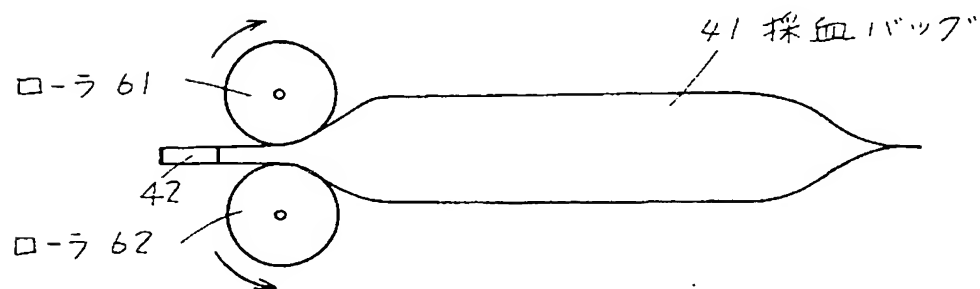


(a)



(b)

【図 12】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 誤操作により溶液に接触する危険性を未然に防止できると共に着脱自在な分離可能型バイオチップを提供する。

【解決手段】 生体試料から抽出した生体高分子を検出するためのバイオチップを、前記生体高分子を生体試料から抽出し保存しておくための第一の容器と、この第一の容器とは着脱自在な結合部を有し第一の容器から生体高分子が注入される第二の容器に分割し、前記第一の容器への生体試料注入と、前記第一の容器から第二の容器への生体高分子注入とを異なるタイミングで行えるように構成する。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-010486
受付番号	50300074805
書類名	特許願
担当官	伊藤 雅美 2132
作成日	平成15年 1月23日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 1月20日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 1 0 4 8 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 5 0 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号

氏 名

横河電機株式会社